

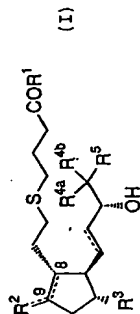
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

PCT

<p>(51) 国際特許分類 C07C 405/00, A61K 31/557, 47/40</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/03980</p>	<p>(12) 国際公開日 2000年1月27日 (27.01.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03798</p>	<p>(22) 国際出願日 1999年7月14日 (14.07.99)</p>	<p>(23) 国際出願日 1999年7月14日 (14.07.99)</p>
<p>(30) 優先権主張 特許第10200752</p>	<p>(31) 出願人 (米国を除くすべての特許国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒41-8526 大塚府大塚市中央区道徳町2丁目1番3号 Osaka, (JP)</p>	<p>(32) 発明者 丸山 道 (MARUYAMA, Toshi) (JP/JP) 大内田 健一 (OHUCHIDA, Kenichi) (JP/JP) 〒618-8382 大塚府三島町三島町1丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水城総合研究所内 Osaka, (JP)</p>
<p>(74) 代理人 井田 大蔵 (Iwata, Taizō) (JP/JP) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大塚特許事務所 Tokyo, (JP)</p>	<p>(54) Title: 5-THIA-<math>\alpha</math>-SUBSTITUTED PHENYL-PROSTAGLANDIN E DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p>	<p>(54) 発明の名称 5-チア-<math>\alpha</math>-置換フェニルプロスタグランドインE誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有する薬剤</p>
<p>(57) Abstract 5-Thia-<math>\alpha</math>-substituted phenyl-prostaglandin E derivatives represented by general formula (1) wherein each symbol is as defined in the specification. Because of being capable of binding strongly to PGE<sub>2</sub> receptors (in particular, the subtype EP<sub>4</sub>), the compounds represented by general formula (1) are expected as useful in preventing and/or treating immunologic diseases, asthma, bone dysplasia, nerve cell death, lung failure, hepatopathy, acute hepatitis, nephritis, renal insufficiency, hypertension, myocardial ischemia, systemic inflammatory syndrome, anaphylaxis, pain, sepsis, hemiplegic syndrome, macrophage activation syndrome, Still disease, Kawasaki disease, burn, systemic granulomatosis, ulcerative colitis, Crohn's disease, hyperkalemia at dialysis, multiple organ failure, shock, etc. Moreover, these compounds participate in sleep disorders and platelet aggregation and, therefore, are expected as useful in preventing/treating these diseases.</p>	<p>(1)</p>	

(57) 要約

本発明は、式 (I) で示される5-チア- $\alpha$ -置換フェニルプロスタグランドインE誘導体、その製造方法及びそれを有効成分として含有する薬剤に、関する (式中の記号は明細書の記載と同じ意味を表わす。)



式 (I) で示される化合物は、PGE<sub>2</sub>受容体 (特に、サブタイプEP<sub>4</sub>) に対する結合が強いため、免疫疾患、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肺動脈、肝障害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、火傷性疼痛、敗血症、血球食症候群、マクロファージ活性化症候群、ステイル (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クロール病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および/または治療に有用であると考えられている。また、睡眠異常、血小板凝集にも関わり、これらの疾患にも有用であると考えられる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	DM	ドミニカ	NC	ニューカレドニア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	NE	ニジェール	SE	セネガル
AN	アンゴラ	FR	フランス	LI	リヒテンシュタイン	SI	スロベニア
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SK	スロバキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	ジョージア	LV	ラトヴィア	SL	シエラレオネ
BB	バハマ	GR	ギリシャ	LT	リトアニア	SN	セネガル
BD	バングラデシュ	GU	グアム	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	HM	ヘルクネス	MG	マダガスカル	TD	チャド
BG	ブルガリア	IM	イモロ	ML	マリ	TF	フランス領南方・領土
BY	ベラルーシ	IN	インド	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CA	カナダ	IR	イラン	MT	モナコ	TM	トモ
CC	ココス (キリング) 諸島	IS	アイスランド	NA	ナミビア	TN	チュニジア
CG	コンゴ	IT	イタリア	NP	ネパール	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	NU	ニュージーランド	UA	ウクライナ
CI	コートジボワール	KE	ケニア	OM	オマーン	UG	ウガンダ
CK	クック	KR	韓国	PK	パキスタン	UZ	ウズベキスタン
CL	チリ	LA	ラオス	RU	ロシア	VN	ベトナム
CM	カメルーン	MO	モザンビーク	SA	サウジアラビア	ZW	ジンバブエ
CN	中国	MY	マレーシア	SC	スコットランド		
CO	コロンビア	PH	フィリピン				
CR	コスタリカ	PL	ポーランド				
CU	キューバ	PT	ポルトガル				
CY	シプロス	RO	ルーマニア				
CZ	チェコ						
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						

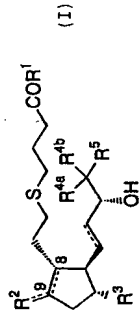
## 明細書

5-チア- $\omega$ -置換フェニル-プロスタグランジンE誘導体、  
それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有する薬剤

## 技術分野

本発明は、5-チア- $\omega$ -置換フェニル-プロスタグランジンE誘導体に  
関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示される5-チア- $\omega$ -置換フェニル-プロスタグランジンE誘導体に関  
する。

## 背景技術

プロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>と略記する。) は、アラキドン酸カスケ  
ードの中の代謝産物として知られており、その作用は、細胞保護作用、子宮  
収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血  
圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

近年の研究の中で、PGE<sub>2</sub>受容体には、それぞれ役割の異なるサブタイ  
プが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大  
別して4つあり、それぞれ、EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>と呼ばれている  
(Negishi M. et al. J. Lipid Mediators Cell Signaling, 12, 379-391 (1995))。

本発明者らは、これらの受容体にそれぞれ特異的に結合する化合物を見出  
すべく、研究を行なった結果、本発明化合物がEP<sub>4</sub>に選択的に結合すること  
を見出し、本発明を完成した。

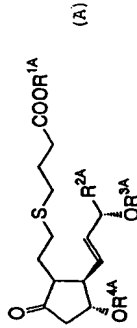
EP<sub>4</sub>受容体は、TNF- $\alpha$ 産生抑制、IL-10産生増強に関与している  
と考えられているため、EP<sub>4</sub>受容体に強く結合する本発明化合物は、免疫疾  
患 (筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、  
慢性関節リウマチ、全身性エリトマトデス等の自己免疫疾患、臓器移植  
後の拒絶反応など)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肺血管、肝障害、急  
性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、火傷性  
疼痛、敗血症、血球食食症候群、マクロファージ活性化症候群、ステイル (Still)  
病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高  
サイトカイン血症、多臓器不全、ショック、等の疾患の予防および/または  
治療に有用であると考えられている。また、睡眠異常、血小板凝集にも関わ  
っており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、その他のサブタイプに対し結合  
が弱く、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性があ  
る。

一方、P Gの5位を硫黄原子に換え、 $\omega$ 鎖を化学修飾された化合物は公知  
であるが、 $\omega$ 鎖に置換もしくは非置換フェニルを有する化合物を具体的に開  
示しているものはない。

例えば、特開昭 58-198466 号は、血小板凝集抑制作用を有している、以下  
の5-チア- $\omega$ -プロスタグランジン誘導体を開示している。

すなわち、一般式 (A)



(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子または炭素数1～10のアルキル基を表わし、

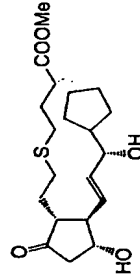
R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換の炭素数1～10のアルキル基または置換もしくは

非置換の炭素数5～6のシクロアルキル基を表わし、

5 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同じもしくは異なり、水素原子または保護基を表わす。)

で示される5-チアプロスタグランジン類またはR<sup>1</sup>が水素原子を表わすと  
きその酸の非毒性塩が、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用を有し、血栓症  
の治療・予防および降圧剤として有用であることを開示している。

この明細書の中で、具体的な化合物としては、以下のω-シクロペンチル  
10 化合物が実施例3に開示されている。



#### 発明の開示

本発明者らは、E P<sub>4</sub>受容体に特異的に結合し、かつ他のE P受容体のみな  
15 らず、他のプロスタノイド受容体に結合しない、安定な化合物を見出すべく、  
鋭意研究した。

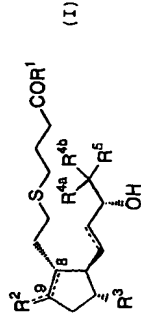
その結果、5-チアプロスタグランジンのω鎖に置換フェニル基を導入す  
ることにより、この目的が達成できることを見出し、本発明を完成した。

後述するように、α鎖の5位に硫黄原子を導入し、ω鎖にある特定の官能  
20 基を置換したフェニル基を導入した化合物は、E P<sub>4</sub>に対する結合活性は強く、

かつ他のサブタイプを含む他のプロスタノイド受容体との結合活性は低いと  
いう性質を有しており、また十分な安定性も合わせ持っていることを見出し、  
本発明を完成した。

本発明は、

5 (1) 一般式



(式中、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシ、C1～6アルキルオキシ、またはNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基(基  
中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は独立して、水素またはC1～4アルキルを表わす。)を  
表わし、

10 R<sup>2</sup>は、オキシ、ハロゲンまたはO-COR<sup>8</sup>基(基中、R<sup>8</sup>は、C1～4アル  
キル、フェニルまたはフェニル(C1～4アルキル)を表わす。)を表わし、  
R<sup>3</sup>は、水素またはヒドロキシを表わし、

R<sup>4A</sup>およびR<sup>5A</sup>は、それぞれ独立して、水素またはC1～4アルキルを表わ  
し、

15 R<sup>6</sup>は、以下の基で置換されているフェニル基を表わす：

i) 1～3個の

C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキル、

C2～4アルケニルオキシ-C1～4アルキル、

C2～4アルキニルオキシ-C1～4アルキル、

20 C3～7シクロアルキルオキシ-C1～4アルキル、

C3～7シクロアルキル(C1～4アルキルオキシ)-C1～4アルキル、

フェニルオキシ-C1～4アルキル、

フェニル-C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキル、

- C1～4アルキルチオ-C1～4アルキル、  
C2～4アルケニルチオ-C1～4アルキル、  
C2～4アルキニルチオ-C1～4アルキル、  
C3～7シクロアルキルチオ-C1～4アルキル、  
C3～7シクロアルキル (C1～4アルキルチオ) -C1～4アルキル、  
フェニルチオ-C1～4アルキル、または  
フェニル-C1～4アルキルチオ-C1～4アルキル、  
ii) C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびC1～4アルキル、  
C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびC1～4アルキルオキ  
シ、  
C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびヒドロキシ、  
C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびハロゲン、  
C1～4アルキルチオ-C1～4アルキルおよびC1～4アルキル、  
C1～4アルキルチオ-C1～4アルキルおよびC1～4アルキルオキシ、  
C1～4アルキルチオ-C1～4アルキルおよびヒドロキシ、または  
C1～4アルキルチオ-C1～4アルキルおよびハロゲン、  
iii) ハロアルキル、またはヒドロキシ-C1～4アルキル、または、  
iv) C1～4アルキルおよびヒドロキシ；  
==== は、単結合または二重結合を表わす。  
ただし、R<sup>2</sup>がO-COR<sup>8</sup>基である場合、8-9位は二重結合を表わす。)   
で示される5-チアω-置換フェニル-プロスタグランジンE誘導体、そ  
の非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物、  
(2) それらの製造方法、および  
(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

25

## 発明の詳細な説明

5

一般式 (I) 中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>中、R<sup>g</sup>中のC1'～4のアルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびこれらの異性を意味する。






一般式 (I) 中、R<sup>1</sup>が表わすC1～6のアルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびこれらの異性を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>2</sup>中のC2～4アルケニルとは、ビニル、プロペニル、ブテニルおよびこれらの異性を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>3</sup>中のC2～4アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニルおよびこれらの異性を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>4</sup>中のC3～7シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>中のハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

本明細書においては、当業者にとって明らかなように記号  は単結合または二重結合であることを表わし、特に断わらない限り、 は紙面の手前に結合していることを表わし、 は紙面の向こう側に結合していることを表わし、 または  はこれらの混合物またはどちらでもよいことを表わす。

本発明においては、特に指示しない限り異性はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル基、アルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに二重結合、環、縮合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S体、α、β体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学異性体 (D、L、d、l体)、クロマトグラフィー分離による異性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

6

一般式 (I) 中、R<sup>3</sup>中のフェニル基の置換基は、3位、3位と4位の組み合わせおよび3位と5位の組み合わせが好ましい。

一般式 (I) 中、R<sup>5</sup>中のフェニル基の置換基において、

i) は、1、2または3個のアルキルオキシアルキル基等が置換していること

5 を表わし、

ii) は、少なくとも1個のアルキルオキシアルキル基等と、少なくとも1個のアルキル基、アルキルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子の組み合わせで置換していることを表わし、

iii) は、1個もしくは2個のハロゲン原子または水酸基が置換しているアル

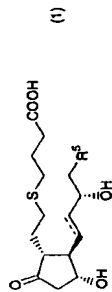
10 キル基を表わし、

iv) は、少なくとも1個のアルキル基と少なくとも1個の水酸基の組み合わせが置換していることを表わす。

一般式 (I) で示される本発明化合物中、好ましい化合物としては、実施例に記載した化合物および以下に示す化合物と相当するエステルおよびアミ

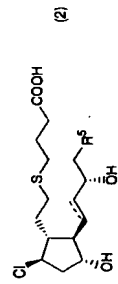
15 ドが挙げられる。

表 1



R <sup>3</sup>		R <sup>5</sup>	

表 2



R<sup>5</sup>

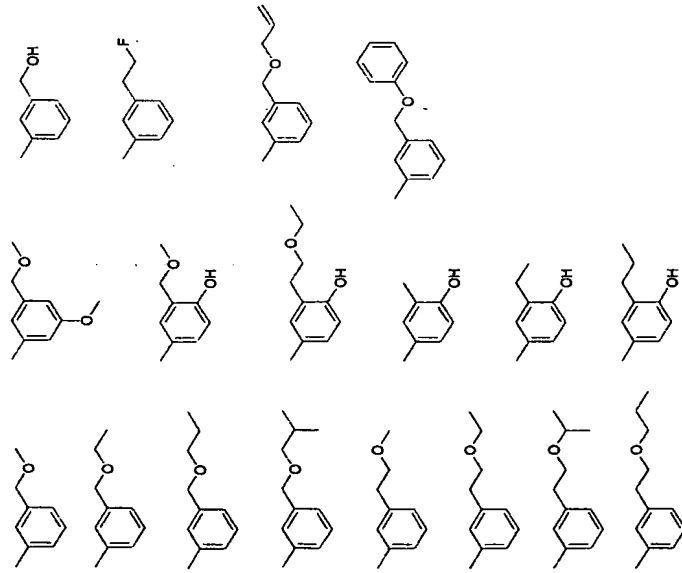
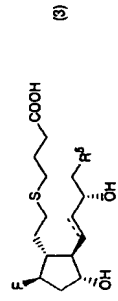
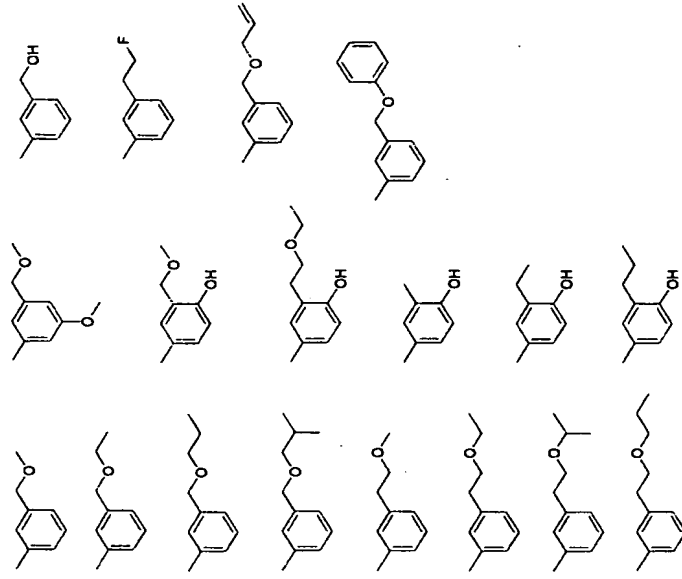


表 3



R<sup>5</sup>



## 【塩】

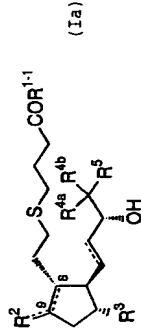
一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルガミン等）の塩が挙げられる。

## 【シクロデキストリン包接化合物】

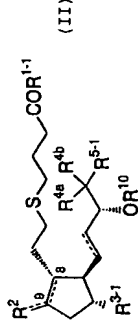
一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $\alpha$ 、 $\beta$  あるいは  $\gamma$ -シクロデキストリン、あるいはこれら混合物を用いて、特公昭 50-3362 号、同 52-31404 号または同 61-52146 号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

## 【本発明化合物の製造方法】

(a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 $R^1$  が C1～6 アルキルオキシである化合物、すなわち、一般式 (I a)



(式中、 $R^{1-1}$  は C1～6 アルキルオキシを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II)



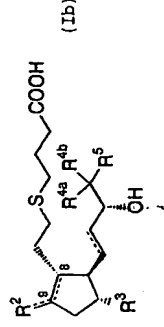
(式中、 $R^{3-1}$  は水素原子、または酸性条件下で脱離する保護基で保護された水酸基を表わし、 $R^{10}$  は酸性条件下で脱離する水酸基の保護基を表わし、 $R^{5-1}$  は  $R^5$  と同じ意味を表わすが、 $R^{5-1}$  によって表わされる基中の水酸基は、酸性条件下で脱離する保護基で保護されているものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を酸性条件下、脱保護反応に付すことにより製造することができる。

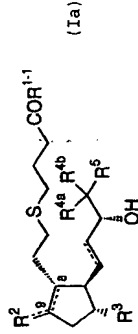
酸性条件下で脱離する水酸基の保護基としては、例えば、 $t$ -ブチルジメチルシリル、トリフェニルメチル、テトラヒドロピラン-2-イル等が挙げられる。

酸性条件下での加水分解は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジメトキシエタン、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等）中、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、フッ化水素、フッ化水素-ピリジン等）、または有機酸（例えば、酢酸、トリル酸、トリクロロ酢酸等）を用いて、0～50℃の温度で行なわれる。

(b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 $R^1$  が水酸基である化合物、すなわち一般式 (I b)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物は、一般式 (I a)



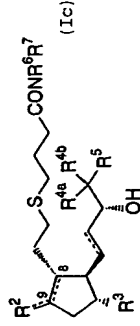
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

5 5 示される化合物を酵素を用いた加水分解反応に付すか、またはアルカリ性条件下での加水分解反応に付すことにより製造することができる。

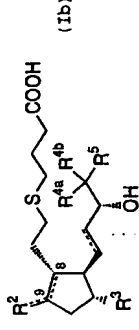
酵素を用いた加水分解は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒（例えば、エタノール、ジメチルスルフォキシド等）と水の混合溶液中、懸濁液の存在下または非存在下、加水分解酵素（エステラーゼ、リパーゼ等）を用いて、0～50℃で行なわれる。

アルカリ性条件下での加水分解反応は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒（例えば、エタノール、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等）中、アルカリ（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等）の水溶液を用いて、-10～90℃で行なわれる。

15 (c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、R<sup>1</sup>がNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>である化合物、すなわち、一般式 (I c)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物は、一般式 (I b)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物と、一般式 (III)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば不活性有機溶媒（THF、塩化メチレン、ベンゼン、アセトン、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等）中、三級アミン（ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）カルボジイミド（EDC）等）を用いて、0～50℃で行なわれる。

一般式 (III) で示される化合物は公知化合物であるか、または公知の方法により容易に製造することができる。

15 一般式 (II) で示される化合物は以下の反式工程式 1～反式工程式 5 に従って製造することができる。

各反式工程式中の記号は以下の意味を表わすか、または前記と同じ意味を表わす。

t-Bu : t-ブチル基、

20 Et : エチル基、

Ms : メタンスルホンニル基、

DMA P : ジメチルアミノピリジン、



n-Bu : ノルマルブチル基、

AIBN : 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル、

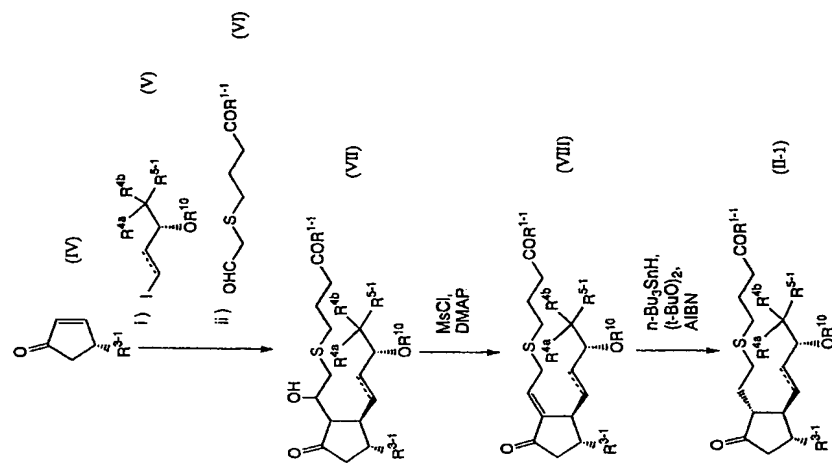
Ts : p-トルエンスルホニル基、

R<sup>2-1</sup> : ハロゲン原子、

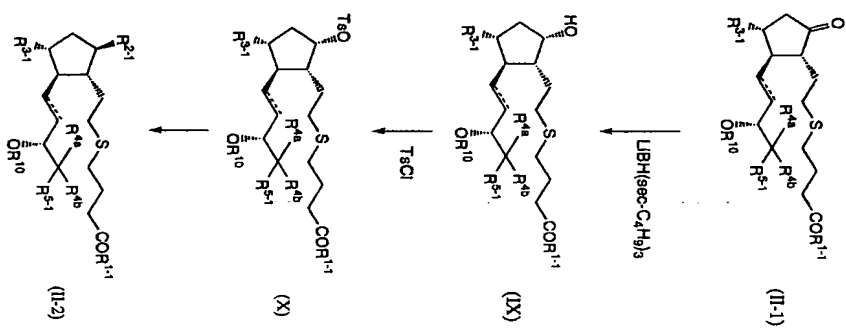
Ac : アセチル基、

TMS : トリメチルシリル基、

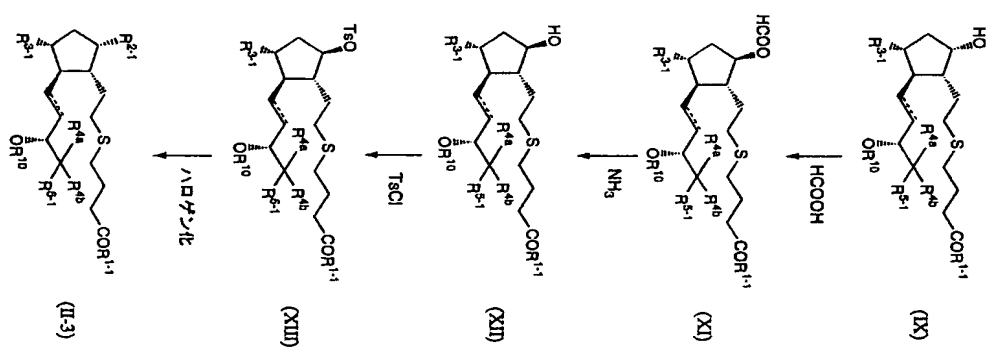
# 反応工程式 1



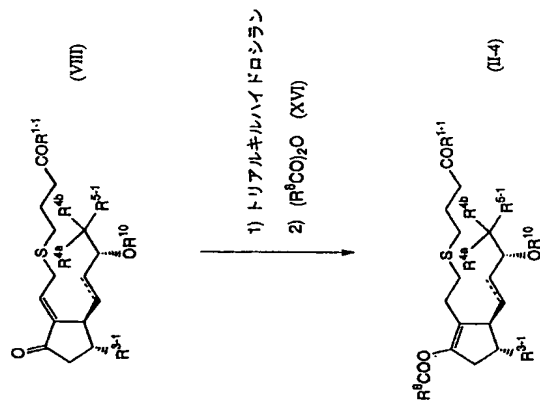
## 反応工程式 2



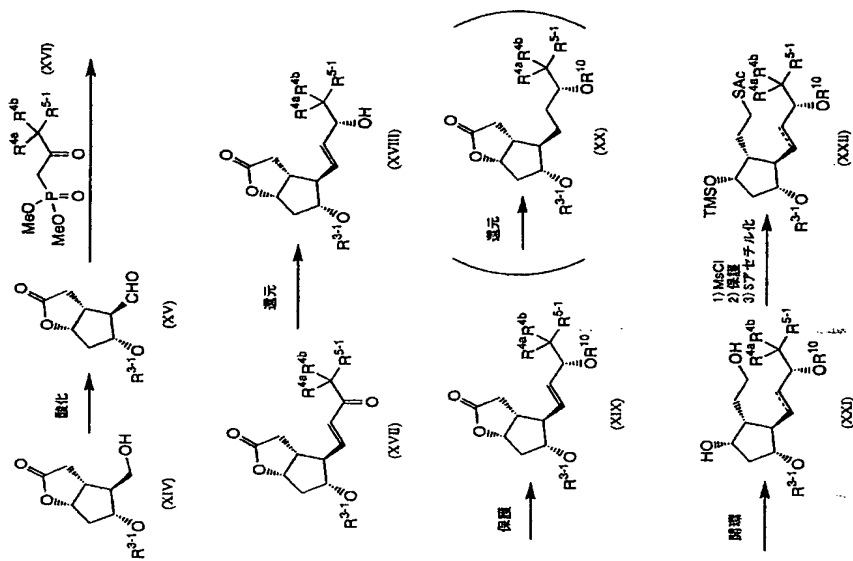
## 反応工程式 3



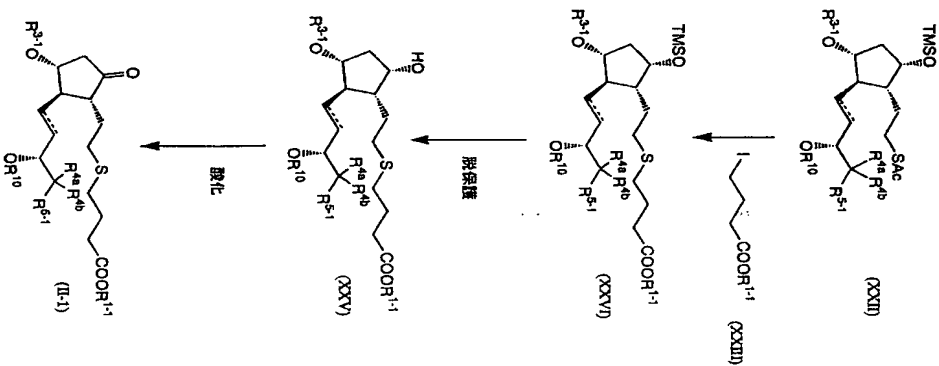
## 反応工程式 4



## 反応工程式 5



### 反応工程式5 (続き)



〔出発物質および試薬〕

前記反汚工程式の各反汚は公知の方法により行なわれる。前記反汚工程式において、出発物質として用いる一般式 (IV)、(V)、(VI)、(XIV)、(XV) および (XXIII) で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

例えば、式 (XIV) で示される化合物中、 $R^{3-1}$  が THP である化合物は、*J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1490 (1971) に記載されている。

また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか公知の方法により製造することができる。

10 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[本発明化合物の薬理活性]

一般式(1)で示される本発明化合物は、 $\text{PGE}_2$ 受容体のサブタイプである $\text{EP}_4$ 受容体に強く結合し、作用する。

例えば、実験室の実験では、プロスタノイドセプターサイト受容細胞を用いた受容体結合実験により、これを確認した。

(1) フロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験

スギモト (Sugimoto) らの方法 (J. Biol. Chem., **262**, 6463-6466 (1992)) に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, P<sub>4</sub>, P<sub>6</sub>) をそれぞれ発現した CHO 細胞を調製し、膜標品とした。

調製した膜画分 (0.5mg/ml)、 $^3\text{H}$ -PGE<sub>2</sub>を含む反応液 (200  $\mu\text{l}$ ) を室温で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファ (3ml) で停止し、減圧下吸引器を通して結合した $^3\text{H}$ -PGE<sub>2</sub>をガラスフィルター (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

- 5 Kd値とBmax値は、スキッチャード・プロット (Scatchard plot) から求めた [Ann. N.Y. Acad. Sci., 51, 660 (1949)]。非特異的結合は過剰量 (2.5  $\mu\text{M}$ ) の非標識PGE<sub>2</sub>の存在下での結合として求めた。本発明化合物による $^3\text{H}$ -PGE<sub>2</sub>結合阻害作用の測定は、 $^3\text{H}$ -PGE<sub>2</sub> (2.5nM) および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファを用いた。

10 バッファ：リン酸カリウム (10mM, pH6.0), EDTA (1mM), MgCl<sub>2</sub> (10mM), NaCl (0.1M)。

各化合物の解離定数K<sub>i</sub> ( $\mu\text{M}$ ) は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d))$$

- 15 結果を、表4に示す。

表 4

実施例 番号	EP <sub>4</sub> K <sub>i</sub> ( $\mu\text{M}$ )	EP <sub>3</sub> K <sub>i</sub> ( $\mu\text{M}$ )	EP <sub>3</sub> $\alpha$ K <sub>i</sub> ( $\mu\text{M}$ )
3	0.0038	>10	0.84
3 (1)	0.0024	>10	2.9
3 (2)	0.0079	>10	>10
3 (3)	0.018	>10	1.5
3 (4)	0.01	>10	0.5
3 (5)	0.015	>10	0.57
6	0.0062	>10	0.46

上記の結果に示されるように、本発明化合物は、サブタイプEP<sub>4</sub>受容体に対して、強く結合し、かつ他のPGE<sub>2</sub>受容体には結合しない。

# [毒性]

一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。例えば、実施例1の化合物は、ラットiv投与において、最大用量が、30mg/kg体重以上であった。

## 産業上の利用可能性

一般式 (I) で示される本発明化合物は、PGE<sub>2</sub>受容体に結合し、作用を示すため有用である。

- 10 とりわけ、サブタイプEP<sub>4</sub>に対する結合が強いため、免疫疾患 (筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肺嚢腫、肝嚢腫、急性肝炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、火傷性疼痛、敗血症、血球食症候群、マクロファージ活性化症候群、ステイル (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クロール病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック、等の疾患の予防および/または治療に有用であると考えられている。また、睡眠異常、血小板凝集にも関わりしており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

- 20 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、EP<sub>4</sub>以外のサブタイプに対する結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

- 一般式 (I) で示される本発明化合物、その非毒性の塩、またはそのシクロデキストリン包接化合物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口 (関節内投与、皮下投与等が含まれる。) の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1  $\mu$ g から 100 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1  $\mu$ g から 10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

- 10 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

- 15 カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マニトール、マニット、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。

- 20 組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、セラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また 2 以上の層で被覆し

ていてもよい。さらにセラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 5 経口投与のための液体組成物は、薬理的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に潤滑剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

- 10 経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような安定化剤、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号明細書に詳しく記載されている。

- 15 本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（登録商標）等がある。

- 20 このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して

使用することもできる。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および経内投与のためのベッサリー等が含まれる。

5

発明を実施するための最良の形態

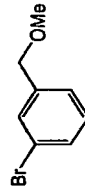
以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を要する。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

#### 15 参考例 1

1-プロモ-3-メトキシメチルベンゼン



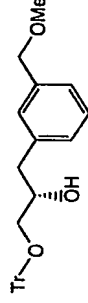
3-プロモベンジルプロマイド (15.0 g, 60 mmol) のメタノール-ジメトキシエタン (DME) 溶液 (30 ml + 10 ml) に氷冷下でナトリウムメチラート (4.9 g, 90 mmol) を加えて、室温で1時間撹拌した後、反応混合物を水に注いだ。反応混合物をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して、下記物性を有する標題化合物 (12.1 g) を得た。

TLC : R f 0.74 (酢酸エチル : ヘキサン=1:4) ;

27

#### 参考例 2

5 (2S) - 3 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 1 - トリフェニルメトキシプロパン-2-オール



マグネシウム片 (1.41 g, 58 mmol) を真空下加熱乾燥し、無水テトラヒドロフラン (THF) (30 ml) とジプロモエタン (数滴) を加えた。

10 参考例 1 で製造した化合物 (9.65 g, 48 mmol) の無水THF溶液 (30 ml) を 45 分間かけて滴下し、得られた溶液をヨウ化銅 (0.76 g, 4 mmol) の無水THF懸濁溶液 (30 ml) に氷冷下で加え、30 分間撹拌した。これにS - (-) - グリシディル トリチル エーテル (12.7 g, 40 mmol) の無水THF溶液 (30 ml) を加え、1 時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。混合液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して下記物性を有する標題化合物 (19.5 g) を得た。

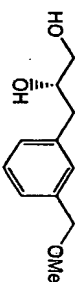
TLC : R f 0.29 (酢酸エチル : ヘキサン=1:4) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.5-7.1 (m, 19H), 4.40 (s, 2H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.23 (br, 1H).

#### 参考例 3

(2S) - 3 - (3 - メトキシメチルフェニル) プロパン-1, 2 - ジオール

28

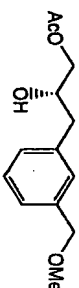


参考例 2 で製造した化合物 (19.5 g) の THF 溶液 (10 ml) に酢酸 (80 ml) と水 (10 ml) を加え、60℃で 6 時間加熱した。水 (40 ml) を加えて室温に冷却し、析出物をろ過して除いた。ろ液を濃縮し、再度析出物を除去し、濃縮して得られた油状物をトルエン共沸により溶媒を完全に留去して、下記物性値を有する標題化合物 (8.9 g) を得た。

TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル: ヘキサン=2:1)。

#### 参考例 4

10 (2S) - 3 - (3-メトキシメチルフェニル) - 1-アセチルオキシプロパン-2-オール



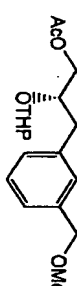
参考例 3 で製造した化合物 (8.9 g) と 2, 4, 6-トリジン (10.6 ml, 80 mmol) の塩化メチレン溶液 (120 ml) を -70℃に冷却し、塩化アセチル (4.0 ml, 56 mmol) を滴下して加えた。15 分間攪拌してからメタノールを加えて 0℃に昇温した。1N 塩酸と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物 (10.8 g) を得た。

TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル: ヘキサン=2:1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.4-7.1 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.25-3.95 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.9-2.8 (m, 2H), 2.12 (s, 3H)。

#### 参考例 5

(2S) - 3 - (3-メトキシメチルフェニル) - 1-アセチルオキシプロパン-2-オール



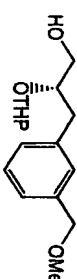
参考例 4 で製造した化合物 (10.8 g) の塩化メチレン溶液 (40 ml) にジヒドロピラン (5.5 ml, 60 mmol) とピリジニウム p-トリエンシルホネート (0.50 g) を加えて、4 時間攪拌した。溶液を濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して下記物性値を有する標題化合物 (14.0 g) を得た。

10 TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル: ヘキサン: 塩化メチレン=1:2:2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.3-7.1 (m, 4H), 4.85-4.8 and 4.45-4.0 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.25-3.85 and 3.5-3.2 (m, 5H), 3.39 (s, 3H), 3.05-2.8 (m, 2H), 2.10 and 2.08 (s, 3H), 1.9-1.4 (m, 6H)。

#### 参考例 6

(2S) - 3 - (3-メトキシメチルフェニル) - 2 - (2-チトラヒドロニルオキシ) プロパン-1-オール



参考例 5 で製造した化合物 (14.0 g) のメタノール溶液 (40 ml) に 2N 水酸化ナトリウム溶液 (5 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、エーテルで希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残った油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。



イーで精製して、下記物性値を有する標題化合物 (11.0 g) を得た。

TLC: Rf 0.51, 0.41 (THF 部分のジアステレオマー混合物、酢酸エチル:

ヘキサン=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.3-7.1 (m, 4H), 4.85-4.8 and 4.25-4.2 (m, 1H), 4.42 (s, 2H),

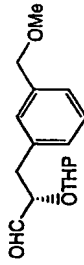
5 4.05-3.4 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 3.06 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.85 (dd, J=14, 8Hz, 1H),

2.8-2.7 and 2.15-2.05 (m, 1H), 1.9-1.4 (m, 6H)。

#### 参考例 7

(2S) - 3 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 2 - (2 - テトラヒドロ

10 ピラニルオキシ) プロパン-1-オール



塩化オキシリル (6.8 ml, 7.8 mmol) の塩化メチレン溶液 (15.0

ml) を -78℃ に冷却し、無水ジメチルスルホキシド (DMSO) (11.1

ml, 15.6 mmol) の塩化メチレン溶液 (3.0 ml) を 15 分かけて滴

15 下した。15 分間撹拌した後、参考例 6 で製造した化合物 (11.0 g, 3.9

mmol) の塩化メチレン溶液 (4.0 ml) を 35 分かけて滴下し、さらに

10 分間撹拌してからトリエチルアミン (3.2 ml) を加えた。-40℃ に

昇温し 45 分間撹拌した後、反応液を 1N 塩酸に注ぎ、エーテル-ヘキサン

の混合溶液で抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫

20 酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物

(11.1 g) を得た。

TLC: Rf 0.45 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.75-9.0 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 4H), 4.8-4.75 and 4.35-4.3 (m,

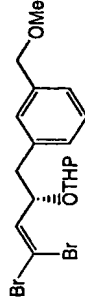
1H), 4.43 (s, 2H), 4.45-4.3 and 4.1-4.0 (m, 1H), 3.95-3.9 and 3.5-3.4 (m, 1H), 3.40 (s,

3H), 3.3-2.8 (m, 3H), 1.9-1.3 (m, 6H)。

#### 参考例 8

(3S) - 1, 1 - ジブプロモ - 4 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 3 -

5 (2 - テトラヒドロピラニルオキシ) - 1 - プテン



四臭化炭素 (39.8 g, 0.12 mol) の塩化メチレン溶液 (15.0 ml) を

-20℃ に冷却し、トリフェニルホスフィン (6.3 g, 0.24 mol) の塩化メ

チレン溶液 (1.0 ml) を 20 分かけて滴下した。得られた赤褐色の溶液

10 を -40℃ に冷却し、参考例 7 で製造した化合物 (11.1 g) とトリエチルアミ

ン (5.6 ml, 4.0 mmol) の塩化メチレン溶液 (4.0 ml) を滴下して加

えた。10 分間撹拌した後、トリエチルアミン (11.7 ml) とメタノール (9.8

ml) を加え、生成した茶褐色の溶液を激しく撹拌しながら、エーテル-ヘ

キサンの混合溶液に注いだ。固形物をろ過により除き、ろ液を濃縮した後、

15 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して下記物性値を有する

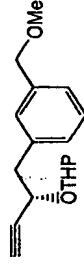
標題化合物 (13.6 g) を得た。

TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル:ヘキサン=1:9)。

#### 参考例 9

20 (3S) - 4 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 3 - (2 - テトラヒドロ

ピラニルオキシ) - 1 - プテン

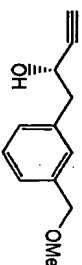


- 参考例 8 で製造した化合物 (13.5 g, 31.1mmol) の無水 THF 溶液 (90ml) を -78℃ に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.61M, 42.5ml, 68.4mmol) を 20 分かけて滴下した。10 分間攪拌後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して下記物性値を有する標題化合物 (8.9 g) を得た。

TLC: Rf 0.50, 0.44 (酢酸エチル: ヘキサン=1:4)。

#### 10 参考例 10

- (3S) -4-(3-メトキシメチルフェニル)-1-ブチン-3-オール



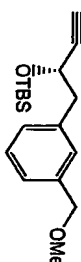
- 参考例 9 で製造した化合物 (8.9 g) をジオキサン (10ml) とメタノール (10ml) に溶解し、室温で 4N 塩酸-ジオキサン (2ml) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、下記物性値を有する標題化合物 (5.6 g) を得た。

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル: ヘキサン=1:2)。

20

#### 参考例 11

- (3S) -4-(3-メトキシメチルフェニル)-3-tert-ブチルメチルシリルオキシ-1-ブチン



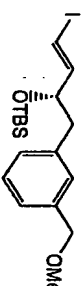
- 参考例 10 で製造した化合物 (5.64 g, 2.9 mmol) とイミダゾール (3.0 g, 4.4 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 (30 ml) に tert-ブチルメチルシリルクロリド (5.3 g, 3.5 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、下記物性値を有する標題化合物 (7.82 g) を得た。

TLC: Rf 0.73 (酢酸エチル: ヘキサン=1:4) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.3-7.1 (m, 4H), 4.5-4.45 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.0-2.95 (m, 2H), 2.41 (d, J=2Hz, 1H), 0.83 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.08 (s, 3H)。

#### 参考例 12

- (3S) -1-ヨード-4-(3-メトキシメチルフェニル)-3-tert-ブチルメチルシリルオキシ-1-ブチン



- ジルコセシクロリドヒドリド (7.81 g, 3.0 mmol) の無水 THF 懸濁液 (15ml) に参考例 11 で製造した化合物 (7.7 g, 2.5 mmol) の THF 溶液 (30ml) を室温で滴下して加えた。4.5 分間攪拌した後 0℃ に冷却し、ヨウ素 (6.43 g, 2.5 mmol) の THF 溶液を滴下して加えた。室温で 1.5 分間攪拌してからヘキサンを加え、生成した沈殿物をシリカゲルでろ過して除き、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、下記物性値を有する標題化合物 (9.77 g) を得た。

TLC: Rf 0.61 (酢酸エチル:ヘキサン=1:9);

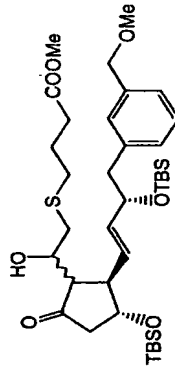
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.3-7.05 (m, 4H), 6.56 (dd, J=15, 5Hz, 1H), 6.19 (dd, J=15, 1Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.3-4.15 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.8-2.7 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), -0.08 (s, 3H), -0.11 (s, 3H).

5

#### 参考例 1.3

(11α, 13E, 15α)-7-ヒドロキシ-9-オキソ-11, 15-ビス(4-メチルジメチルシリルオキシ)-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル

10



アルゴンガス雰囲気下、参考例 1.2 で製造した化合物 (432 mg) の無水ジエチルエーテル (5 ml) に -78℃ で 4-メチルジメチルシリルチアムムのペンタン溶液 (1.2 ml, 1.64M) を滴下し、1 時間攪拌した。反応混合溶液にリチウム 2-チエニルシアノキユーブレートの THF 溶液 (4.8 ml, 0.25M) を滴下し、30 分間攪拌した。反応混合溶液に (4R)-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-シクロペンテノン (150 mg) の無水 THF (1 ml) をゆっくりと滴下し、30 分間攪拌した。-78℃ で冷却下、反応混合溶液に 2-(3-メトキシカルボニルプロピルチオ)エタナール (150 mg, Chem. Pharm. Bull., 33(5), 1815-1825 (1985) 記載の方法により製造した。) の無水 THF (1 ml) 溶液を滴下し、20 分間攪拌した。-78℃ で、反応混合溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、0℃ で昇温した。反応混合溶液

35

をヘキサンで抽出した。抽出液を混合溶液 (飽和塩化アンモニウム水溶液: 28% アンモニウム水溶液 = 4:1) および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1 → 6:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (415 mg) を得た。

5

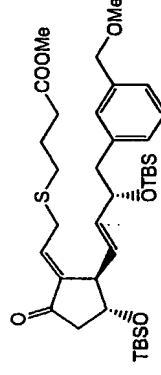
TLC: Rf 0.36 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.3-7.05 (m, 4H), 5.68 (dd, J=16, 5Hz, 1H), 5.50 (dd, J=16, 5Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.35-4.2 (m, 1H), 4.15-4.0 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.9-2.7 (m, 5H), 2.65-2.5 (m, 3H), 2.43 (t, J=7Hz, 2H), 2.35-2.2 (m, 2H), 2.0-1.8 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), -0.22 (s, 3H).

#### 参考例 1.4

(11α, 13E, 15α)-9-オキソ-11, 15-ビス(4-メチルシリルオキシ)-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-7, 13-ジエン酸・メチルエステル

15



参考例 1.3 で製造した化合物 (415 mg) の塩化メチレン (4 ml) 溶液に、0℃ で N, N-ジメチルアミノピリジン (440 mg) およびメタンスルホンクロロド (186 μl) を加え、2 時間攪拌した。反応混合溶液に、0℃ で水を加えた後、酢酸エチルで抽出した抽出液を飽和炭酸水素ナト

36

リウム水溶液、飽和硫酸水素カリウムおよび飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、下記物性を有する標題化合物（3.46 mg）を得た。

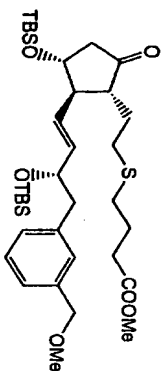
5 T L C : R f 0.48 (ヘキサン：酢酸エチル＝4：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.3-7.0 (m, 4H), 6.8-6.65 (m, 1H), 5.6-5.45 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.3-4.2 (m, 1H), 4.15-4.1 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.45-3.4 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.2-3.05 (m, 2H), 2.8-2.7 (m, 2H), 2.6-2.2 (m, 6H), 2.0-1.8 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.12 (s, 3H), -0.22 (s, 3H).

10

#### 参考例 1.5

(11α, 13E, 15α) - 9-オキソ-11, 15-ビス (1-アチルジメチルシリルオキシ) - 16- (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアフロスト-13-エン酸・メチルエステル



参考例 1.4 で製造した化合物（3.46 mg）の水素化トリアチルすす溶液（3 ml）に 1-アチルペルオキシド（9.0 mg）を加え、100℃で 3.5 時間攪拌した。反応混合溶液を室温に冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝100：1→10：1）で精製し、下記物性を有する標題化合物（6.4 mg）を得た。

T L C : R f 0.28 (ベンゼン：酢酸エチル＝19：1) ;

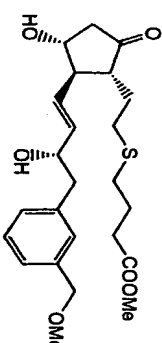
37

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.3-7.0 (m, 4H), 5.67 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.55 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.29 (q, J=6Hz, 1H), 4.05 (q, J=8Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.8-2.7 (m, 2H), 2.7-2.5 (m, 5H), 2.5-2.4 (m, 3H), 2.23 (dd, J=18, 8Hz, 1H), 2.1-2.0 (m, 1H), 1.9-1.7 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), -0.28 (s, 3H).

5

#### 実施例 1

(11α, 13E, 15α) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアフロスト-13-エン酸・メチルエステル



参考例 1.5 で製造した化合物（3.3 mg）のアセトニトリル（1.5 ml）溶液に、0℃でピリジン（0.1 ml）、フッ化水素-ピリジン錯体（0.2 ml）を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合溶液を希混合溶液（酢酸エチル：飽和炭酸水素ナトリウム水溶液）に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2→1：4→酢酸エチル）で精製し、下記物性を有する本発明化合物（1.6 mg）を得た。

20 T L C : R f 0.14 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-7.1 (m, 4H), 5.75 (dd, J=16, 6Hz, 1H), 5.52 (dd, J=16, 8Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.4-4.35 (m, 1H), 4.0-3.85 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (s, 3H),

38

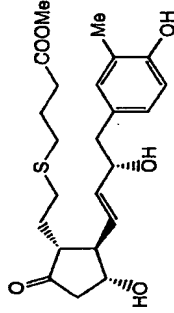
3.3-3.2 (m, 1H), 3.0-2.1 (m, 13H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.8-1.6 (m, 1H),

#### 実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (11)

参考例 1 3、参考例 1 4、参考例 1 5 および実施例 1 と同様の操作を行なうことにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 1 (1)

(11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル

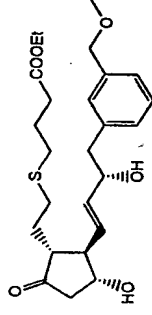


TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.93 (s, 1H), 6.87 (d, J=8 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8 Hz, 1H), 5.71 (dd, J=15, 7 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.50 (dd, J=15, 8 Hz, 1H), 4.4-4.2 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.35-3.3 (br, 1H), 2.8-2.6 (m, 3H), 2.6-2.4 (m, 7H), 2.4-2.1 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.7-1.5 (m, 1H).

#### 実施例 1 (2)

(11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・エチルエステル

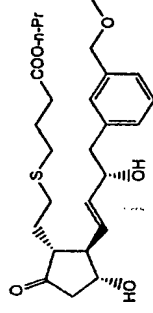


TLC: Rf 0.31 (酢酸エチル: 酢酸=50:1) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.33-7.10 (m, 4H), 5.74 (dd, J=15, 6.2 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J=15, 8.5, 1.1 Hz, 1H), 4.48-4.36 (m, 3H), 4.12 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.89 (dd, J=14, 5.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=14, 6.9 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J=19, 7.6, 1.1 Hz, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.49 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.40 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.38-2.13 (m, 3H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.76-1.61 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H).

#### 10 実施例 1 (3)

(11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・n-プロピルエステル



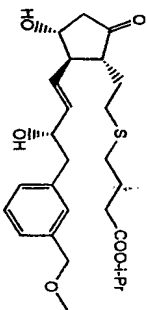
15 TLC: Rf 0.39 (酢酸エチル: 酢酸=50:1) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.33-7.09 (m, 4H), 5.74 (dd, J=15, 6.0 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J=15, 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.48-4.36 (m, 3H), 4.02 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.89 (dd, J=14, 5.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=14, 6.9 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J=19, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 2.66-2.51 (m, 2H), 2.50 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.42

( $t, J = 7.4 \text{ Hz}$ , 2H), 2.38-2.14 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 3H), 1.74-1.57 (m, 3H), 0.93 ( $t, J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H).

# 実施例 1 (4)

- 5 (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラ-5-チアプロスト-13-エン酸・i-プロピルエステル

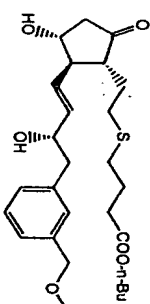


TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

- 10 NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33-7.11 (m, 4H), 5.74 (dd,  $J = 15.5, 7 \text{ Hz}$ , 1H), 5.54 (dd,  $J = 15.5, 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.99 (septet,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 1H), 4.48-4.37 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.90 (dd,  $J = 14.5, 5.6 \text{ Hz}$ , 1H), 2.83 (dd,  $J = 14.7, 7.1 \text{ Hz}$ , 1H), 2.69 (dd,  $J = 19.7, 7.4 \text{ Hz}$ , 1H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.49 ( $t, J = 7.4 \text{ Hz}$ , 2H), 2.37 ( $t, J = 7.4 \text{ Hz}$ , 2H), 2.36-2.13 (m, 3H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.22 (d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 6H).

# 実施例 1 (5)

- (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラ-5-チアプロスト-13-エン酸・n-ブチルエステル

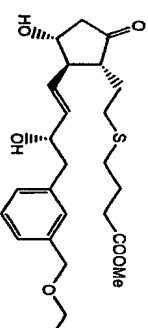


TLC: R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

- NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33-7.11 (m, 4H), 5.75 (dd,  $J = 16.6, 6.2 \text{ Hz}$ , 1H), 5.54 (dd,  $J = 16.6, 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.48-4.36 (m, 3H), 4.07 ( $t, J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H), 3.94 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.90 (dd,  $J = 13.5, 5.6 \text{ Hz}$ , 1H), 2.84 (dd,  $J = 13.6, 6.9 \text{ Hz}$ , 1H), 2.69 (dd,  $J = 19.7, 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.50 ( $t, J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H), 2.41 ( $t, J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H), 2.38-2.14 (m, 3H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.74-1.53 (m, 3H), 1.43-1.30 (m, 2H), 0.93 ( $t, J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H).

# 実施例 1 (6)

- (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ ) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラ-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル

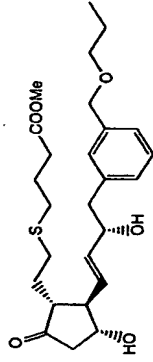


TLC: R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル);

- NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.32-7.12 (m, 4H), 5.77 (dd,  $J = 15.3, 5.4 \text{ Hz}$ , 1H), 5.53 (dd,  $J = 15.3, 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.48-4.43 (m, 3H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 ( $q, J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.76-2.14 (m, 13H), 1.95-1.60 (m, 3H), 1.26 ( $t, J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H).

実施例 1 (7)

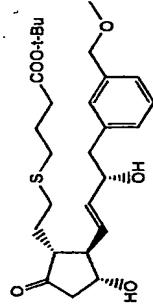
- (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6-(3-n-プロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20  
5-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル

TLC: R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル) ;

- NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.32-7.13 (m, 4H), 5.77 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H),  
5.53 (dd, J = 15.3, 8.0 Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 3H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.67 (s, 3H),  
10 3.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.76-2.14 (m, 13H), 1.92-1.50 (m, 5H),  
0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

実施例 1 (8)

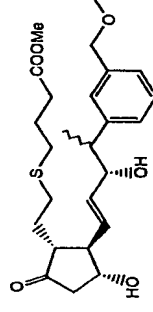
- (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノ  
15 ル-5-チアプロスト-13-エン酸・t-ブチルエステル

TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (酢酸エチル) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35-7.16 (m, 4H), 5.78 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H),  
5.54 (dd, J = 15.3, 7.5 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 3H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.42 (s, 3H),  
2.97-2.82 (m, 2H), 2.76-2.15 (m, 11H), 1.95-1.63 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).

5 実施例 1 (9)

- (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6-メチル-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19,  
20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル

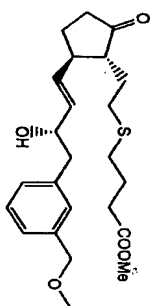
10 TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (酢酸エチル) ;

- NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.36-7.11 (m, 4H), 5.76-5.60 (m, 1H), 5.56-5.42  
(m, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.29-4.20 (m, 1H), 3.96-3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.43  
(s, 3H), 2.96-2.05 (m, 11H), 1.97-1.60 (m, 6H), 1.37 (d, J = 8.0 Hz, 1.5H), 1.30 (d, J  
= 7.2 Hz, 1.5H).

15

実施例 1 (10)

- (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキ  
シメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロ  
スト-13-エン酸・メチルエステル

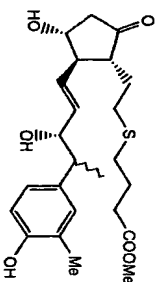


TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル: ヘキサン=2:1);

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.7-5.6 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.4-4.3 (br, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.9-2.75 (m, 2H), 2.7-2.3 (m, 8H), 2.3-2.0 (m, 3H), 2.0-1.5 (m, 6H).

#### 実施例 1 (11)

(11α, 15α, 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メチル4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアフロスト-13-エン酸・メチルエステル



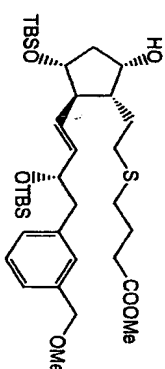
TLC: Rf 0.45 (酢酸エチル);

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.99-6.82 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 1H), 5.73-5.54 and 5.44-5.31 (m, 3H), 4.14-3.90 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.82-2.06 (m, 14H), 1.99-1.53 (m, 6H), 1.31 and 1.20 (d, J=7.0 Hz, 3H).

#### 参考例 16

(9α, 11α, 13E, 15α) -9-ヒドロキシ-11, 15-ビズ(1-メチルシメチルシリルオキシ)-16-(3-メトキシメチルフェニル)

-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアフロスト-13-エン酸・メチルエステル



アルゴンガス雰囲気下、参考例 15 で製造した化合物 (186 mg) の無水 THF (3 ml) 溶液に、-78℃で水素化トリ-ス-チルホウ素リチウム (320 μl, 1.0M) を滴下し、1 時間撹拌した。反応混合溶液に 1N 塩酸を加えて 0℃まで昇温した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1→4:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (77 mg) を得た。

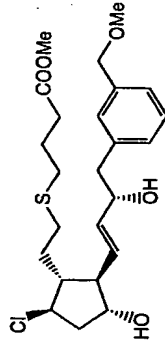
TLC: Rf 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.3-7.0 (m, 4H), 5.51 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.35 (dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (q, J=6Hz, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 4.1-3.95 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.8-2.7 (m, 3H), 2.7-2.4 (m, 6H), 2.3-2.15 (m, 1H), 2.0-1.8 (m, 5H), 1.7-1.5 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.22 (s, 3H).

#### 実施例 2

(9β, 11α, 13E, 15α) -9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアフロスト-13-エン酸・メチルエステル





1) アルゴンガス雰囲気下、参考例 16 で製造した化合物 (9.5 mg) の無水ピリジン (15 ml) 溶液に拌した後、酢酸エチルを加えた。反応混合液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られたトシル体は精製せずに次の反応に用いた。

2) アルゴンガス雰囲気下、トシル体の無水トルエン (6 ml) 溶液に塩化テトラ-*n*-ブチルアルモニウム (390 mg) をすばやく加え、55°C で 1 時間搅拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物は精製せずに次の反応に用いた。

3) 粗生成物のアセトニトリル (3 ml) 溶液に 0°C でピリジン (0.2 ml) およびフッ化水素-ピリジン錯体 (0.4 ml) を加え、室温で 1 時間搅拌した。反応混合液を冷混合溶液 (酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をショートカラムを通してからシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: *i*-プロパノール = 50:1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (38 mg) を得た。

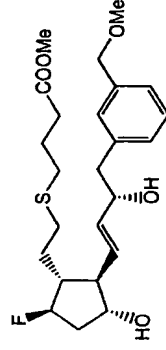
20 TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (酢酸エチル);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.63 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 5.48 (dd, J=15, 8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.4-4.3 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.0-2.7 (m, 3H), 2.6-2.4 (m, 6H), 2.35-2.1 (m, 3H), 2.1-1.8 (m, 4H), 1.8-1.6 (m,

2H),

### 実施例 2 (1)

(9β, 11α, 13E, 15α) -9-フルオロ-11, 15-ジヒドロ  
5 キシ-16- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-  
テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル



参考例 16 および実施例 2 と同様の操作を行うことにより、標題化合物を得た。

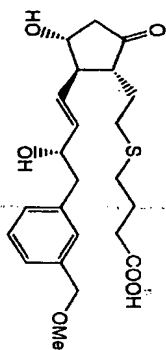
10 TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (ヘキサン; 酢酸エチル=1:3);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.3-7.1 (m, 4H), 5.66 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 5.49 (dd, J=15, 8 Hz, 1H), 4.85-4.8 and 4.7-4.65 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.05-3.9 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.95-2.8 (m, 2H), 2.7-2.4 (m, 7H), 2.4-2.2 (m, 1H), 2.1-1.5 (m, 8H).

15

### 実施例 3

(11α, 13E, 15α) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノ  
ール-5-チアプロスト-13-エン酸



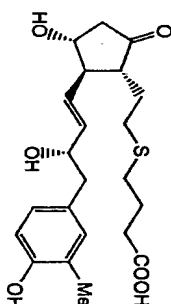
- 実施例 1 で製造した化合物 (16 mg) のジメチルスルホキシド (1 ml) 溶液に、リン酸バッファー (1 ml, pH 7.4) を加えた後、フラクティエラーゼ (100 μl) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応混合溶液に飽和硫酸アモニウム水溶液、1 N 塩酸を加え、酸性に戻した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:2, 1% 酢酸→1:4, 1% 酢酸→酢酸エチル：酢酸=50:1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (13 mg) を得た。
- 10 T L C : R f 0.21 (酢酸エチル：酢酸=19:1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-7.1 (m, 4H), 5.76 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 5.53 (dd, J=15, 8 Hz, 1H), 5.2-4.4 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.5-4.4 (m, 1H), 3.94 (q, J=8 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.0-2.15 (m, 13H), 2.0-1.8 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 1H)。

### 15 実施例 3 (1) ~ 実施例 3 (8)

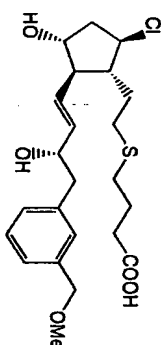
実施例 1 (2) ~ 1 (8) 、実施例 2、2 (1) で製造した化合物を実施例 3 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

#### 実施例 3 (1)

- 20 (11 α, 13 E, 15 α) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアフロスト-13-エン酸



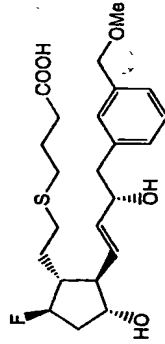
- T L C : R f 0.22 (クロロホルム：メタノール=9:1) ;  
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 6.89 (s, 1H), 6.82 (d, J=8 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8 Hz, 1H), 5.64 (dd, J=15, 7 Hz, 1H), 5.48 (dd, J=15, 8 Hz, 1H), 4.22 (q, J=7 Hz, 1H), 3.99 (q, J=8 Hz, 1H), 2.9-2.1 (m, 13H), 2.15 (s, 3H), 1.9-1.6 (m, 3H)。
- 5 実施例 3 (2)  
(9 β, 11 α, 13 E, 15 α) -9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアフロスト-13-エン酸
- 10



- T L C : R f 0.29 (クロロホルム：メタノール=9:1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.25-7.05 (m, 4H), 5.62 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 5.45 (dd, J=15, 8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.4-4.3 (m, 1H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.85 (dd, J=14, 5 Hz, 1H), 2.75 (dd, J=14, 7 Hz, 1H), 2.6-2.3 (m, 6H), 2.25-2.05 (m, 2H), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 2H), 1.7-1.6 (m, 2H)。
- 15

#### 実施例 3 (3)

(9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-フルオロ-11, 15-ジヒドロキシー-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸



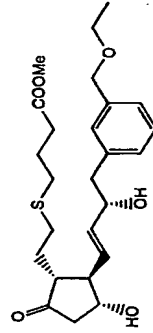
5 TLC: Rf 0.51 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 5.68 (dd, J=15, 6 Hz, 1H), 5.51 (dd, J=15, 9 Hz, 1H), 4.9-4.6 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.42 (q, J=6 Hz, 1H), 3.96 (q, J=9 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.8-2.6 (br, 3H), 2.90 (dd, J=14, 6 Hz, 1H), 2.82 (dd, J=14, 6 Hz, 1H), 2.65-2.2 (m, 7H), 2.1-1.5 (m, 7H).

10

#### 実施例 3 (4)

(11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシー-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸



15

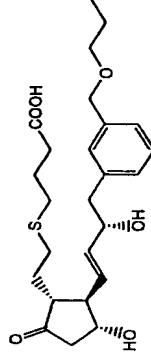
TLC: Rf 0.06 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29-7.11 (m, 4H), 5.76 (dd, J=15.0, 5.4 Hz, 1H), 5.53 (dd, J=15.0, 8.1 Hz, 1H), 4.51-4.40 (m, 3H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.59 (q, J=

6.9 Hz, 2H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.76-2.16 (m, 10H), 1.94-1.62 (m, 4H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H).

#### 実施例 3 (5)

5 (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシー-16-(3-n-プロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸

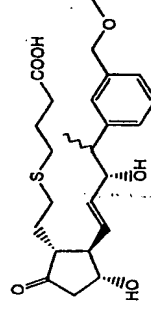


TLC: Rf 0.12 (クロロホルム: メタノール=9:1);

10 NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.31-7.11 (m, 4H), 5.76 (dd, J=15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (dd, J=15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.60-4.40 (m, 3H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.41 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.95-2.16 (m, 12H), 1.94-1.59 (m, 6H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3H).

#### 実施例 3 (6)

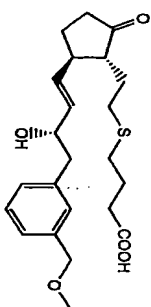
15 (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシー-16-(3-メチル-16-(3-メトキシメチルフェニル)-20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸



- TL C : R f 0.17 (クロロホルム : メタノール=9 : 1) ;  
 NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.36-7.11 (m, 4H), 5.76 and 5.70 (dd, J = 15.0, 8.0 Hz, 1H), 5.53 and 5.48 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 4.50-4.39 (m, 2H), 4.36-4.26 (m, 1H), 3.98-3.75 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.02-1.60 (m, 17H), 1.37 and 1.30 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

### 実施例 3 (7)

- (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアノロ  
 スト-13-エン酸

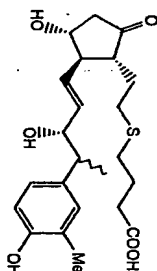


- TL C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール=9 : 1) ;  
 NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 5.75-5.6 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.45-4.4 (m, 1H), 4.0-2.8 (br), 3.42 (s, 3H), 2.89 (dd, J = 14, 5 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 14, 8 Hz, 1H), 2.7-2.3 (m, 8H), 2.3-2.0 (m, 3H), 2.0-1.5 (m, 5H).

### 実施例 3 (8)

- (11  $\alpha$ , 15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアノロスト-13-エン酸

- TL C : R f 0.21 (クロロホルム : メタノール=9 : 1) ;  
 NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.00-6.67 (m, 3H), 5.75-5.32 (m, 2H), 4.15-3.86 (m, 2H), 3.3 (bs, 3H), 2.80-1.50 (m, 18H), 1.33 and 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H).



### 参考例 17

4-イオドブタン酸メチルエステル



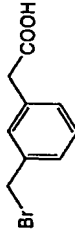
- メチル 4-クロロブチレート (145.5 g) のアセトン (1100 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (320 g) を加え、11 時間攪拌還流した。反応後、室温まで冷却し、反応混合物をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル-水の混合物 (500 ml + 500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。

- 有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (300 ml)、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、標題化合物 (236.5 g) を得た。

- TL C : R f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル=9 : 1) ;  
 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.69 (s, 3H), 3.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 (t, J = 7.0, 6.8 Hz, 2H).

### 参考例 18

3-プロモメチルフェニル酢酸



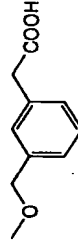
3-メチルフエニル酢酸 (1.25 g) の四塩化炭素 (1660 ml) 溶液にN-プロモスクシンイミド (1.48 g) および2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN: 1.37 g) を加え、加熱還流した。反応終了後、溶液を氷浴で冷却し、析出した白色固体をガラスフィルターでろ過し、四塩化炭素で洗浄した。洗浄液を合わせたろ液を濃縮し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解した。これにヘキサンを加え、結晶化させ、標題化合物 (5.9 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.58 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 + 1%酢酸) ;

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.18 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

#### 参考例19

3-メトキシメチルフエニル酢酸



15 アルゴン雰囲気下、攪拌しているナトリウムメトキサイド (160 g) にメタノール (800 ml) を加えた。ここに3-プロモメチルフエニル酢酸 (226 g; 参考例18で製造した。) のメタノール (3200 ml) 溶液を加え、20分間還流した。室温に戻してから、メタノールを留去し、残留物を2N塩酸を注いだ。この溶液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題化合物 (176.3 g) を得た。

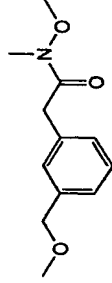
TLC: R<sub>f</sub> 0.58 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1 + 1%酢酸) ;

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-7.18 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.39

(s, 3H).

#### 参考例20

N-メトキシ-N-メチル- (3-メトキシメチルフエニル) 酢酸アミド



アルゴン雰囲気下、3-メトキシメチルフエニル酢酸 (176.1 g; 参考例19で製造した。) の塩化メチレン (2500 ml) 溶液にメチルメトキシアミン塩酸塩 (289 g) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 一水和物 (166 g) および1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル] カルボジイミド-塩酸塩 (EDC; 284 mg) を順次加えた。ここに、N-メチルモルフォリン (325 ml) を加え、室温で攪拌した。

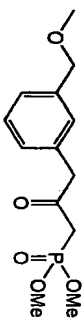
11時間後、EDC-塩酸塩 (94.7 g) およびN-メチルモルフォリン (54.0 ml) を加え、さらに2時間攪拌した。反応混合物をろ過してから溶媒を減圧留去した。これに水 (600 ml) および酢酸エチル (600 ml) を加えて、完全に溶解させてから2N塩酸 (2000 ml) に注ぎ入れた。この混合物をろ過し、塩酸塩を除去した。ろ液を分液し、有機層を2N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮することにより標題化合物 (粗生成物; 200 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.58 (酢酸エチル) ;

20 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.18 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

#### 参考例21

3-（3-メトキシベンジルエニル）-2-オキシプロピルオスホン酸ジメチル

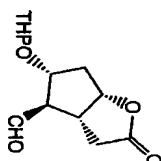


5 フルコン雰囲気下、メチルオスホン酸ジメチル (DMMP; 147 g) の無水トルエン (1500 ml) 溶液を -74℃ に冷却し、これに *n*-ブチリチウム (714 ml; 1.52 M ヘキサン溶液) を 1 時間かけて加え、1 時間攪拌した。ここに *N*-メトキシ-*N*-メチル-（3-メトキシベンジルエニル）酢酸アミド (200 g; 参考例 20 で製造した) の無水トルエン (400 ml) 溶液を 30 分間かけて加え、さらに 2 時間攪拌した。反応液に酢酸 (73.5 ml) を加え、室温まで昇温した。反応液を水に注ぎ入れ、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (206.5 g) を得た。

15 T L C : R f 0.22 (酢酸エチル) ;  
NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.38-7.11 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.11 (d, J = 23 Hz, 2H).

#### 参考例 2.2

20 (1S, 5R, 6S, 7R) -3-オキソ-6-ホルミル-7-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-2-オキサビシクロ [3.3.0] オクタン

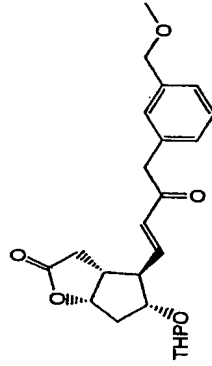


5 (1S, 5R, 6R, 7R) -3-オキソ-6-ヒドロキシメチル-7-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-2-オキサビシクロ [3.3.0] オクタン (140.5 g; J. Am. Chem. Soc., 98, 1490 (1971) に記載されている。) の酢酸エチル (4100 ml) 溶液に、水 (410 ml)、酢酸ナトリウム (134.9 g)、臭化カリウム (6.53 g) および 2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル (TEMPO; 2.14 g) を加え、食塩-水浴で冷却した。反応液を激しく攪拌し、これに炭酸水素ナトリウムで飽和した 10% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (302 ml) を 40 分間かけて滴下した。反応後、有機層を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、標題化合物 (113.6 g) を得た。

10 T L C : R f 0.60 (酢酸エチル; 酢酸=100:1) ;  
NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.73 (m, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 4.81-4.51 (m, 2H), 3.92-3.79 (m, 1H), 3.59-3.35 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 1H), 2.90 and 2.87 (each dd, J = 18, 6.2 Hz and J = 18, 6.3 Hz, 1H), 2.57 and 2.44 (each dd, J = 18, 3.2 Hz and J = 18, 3.2 Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.97-1.42 (m, 7H).

#### 参考例 2.3

20 (1S, 5R, 6R, 7R) -3-オキソ-6-(4-(3-メトキシベンジルエニル)-3-オキソ-1-ブテニル)-7-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-2-オキサビシクロ [3.3.0] オクタン



アルゴン雰囲気下、水酸化ナトリウム (5.08 g ; 62.5%) の無水THF (2000 ml) 懸濁液を水浴で冷却し、ここに、3- (3-メトキシメチルフェニル) -2-オキソプロピルフォスホン酸ジメチル (42.7 g ; 参考例21で製造した。) の無水THF (1000ml) 溶液を15分かけて滴下し、1時間撹拌した。ここに (1S, 5R, 6S, 7R) -3-オキソ-6-ホルミル-7- (2-テトラヒドロピラニルオキシ) -2-オキサビシクロ [3.3.0] オクタン (113.6 g ; 参考例23で製造した。) の無水THF (800ml) を滴下し、12時間撹拌した。

10 反応液に酢酸 (51ml) を加えた後、水に注ぎ入れた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製することにより標題化合物 (143.0g) を得た。

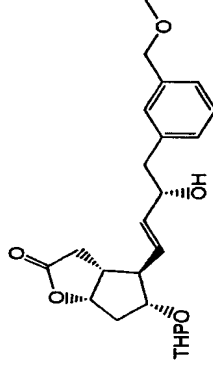
15 TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) ;

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.38-7.07 (m, 4H), 6.71 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.68-4.51 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.22-3.92 (m, 1H), 3.88-3.34 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.88-2.03 (m, 6H), 1.98-1.32 (m, 6H)。

20 参考例24

(1S, 5R, 6R, 7R) -3-オキソ-6- (4- (3-メトキシメチルフェニル) -3S-ヒドロキシ-1-ブチニル) -7- (2-テトラヒド

ロピラニルオキシ) -2-オキサビシクロ [3.3.0] オクタン



アルゴン雰囲気下、リチウムアルミニウムハイドライド (13.0g) の無水THF (760ml) 懸濁液に無水エタノール (15.0g) の無水THF (90 ml) 溶液を12分かけて滴下し、20分間撹拌した。ここに (S) -ピナフトール (93.3g) の無水THF (200ml) 溶液を1時間かけて滴下し、1時間撹拌した。

10 反応液を-72℃まで冷却し、ここに、(1S, 5R, 6R, 7R) -3-オキソ-6- (4- (3-メトキシメチルフェニル) -3-オキソ-1-ブチニル) -7- (2-テトラヒドロピラニルオキシ) -2-オキサビシクロ [3.3.0] オクタン (30.0g ; 参考例23で製造した。) の無水THF (210ml) 溶液を30分かけて滴下し、1時間撹拌した。

15 反応液にメタノール (75ml) を10分かけて滴下した後、浴をはずし、-30℃で、酒石酸水素ナトリウム水溶液 (1500ml, 0.5M) を加え、室温まで昇温した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサン (100ml-230ml) を加え、一晚放置した。反応液中に析出した結晶をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:2-酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (23.1g ; 目的物対15エドマーの比は93.9:6.1) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (酢酸エチル) ;

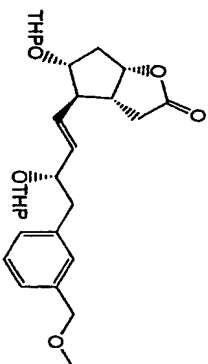
NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35-7.07 (m, 4H), 5.61 (dd, J = 16, 5.5 Hz, 1H), 5.50 and 5.48 (each dd, J = 16, 6.5 Hz and J = 16, 6.6 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.12-3.38 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.87-2.03 (m, 8H), 1.89-1.40 (m, 6H).

5

# 参考例 2.5

(1S, 5R, 6R, 7R) -3-オキソ-6-(4-(3-メトキシメチルフェニル)-3S-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-1-アテニル)-7-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-2-オキサピシクロ [3. 3. 0] オクタジ

10



アルゴン雰囲気下、(1S, 5R, 6R, 7R) -3-オキソ-6-(4-(3-メトキシメチルフェニル)-3S-(2-テトラヒドロピラニル)-1-アテニル)-7-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-2-オキサピシクロ [3. 3. 0] オクタジ (114.7g; 参考例 2.4 で製造した。) の塩化メチレン (1000 ml) 溶液に、ジヒドロダン (37.7ml) およびトリル酸-水和物 (5.24 mg) を加え、1時間攪拌した。反応液に0℃でトリエチルアミンを加え、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2: 1~1: 1~1: 2) で精製し、標題化合物 (126.9g) を得た。

15

20

TLC: Rf 0.51, 0.45 (ヘキサン: 酢酸エチル=1: 2) ;

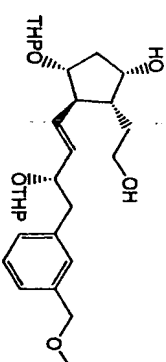
NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.32-7.02 (m, 4H), 5.63-5.23 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.70-4.46 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.35-3.18 (m, 6H), 3.39 (s, 3H), 3.07-1.94 (m, 8H), 1.88-1.20 (m, 12H).

5

# 参考例 2.6

(9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -6, 9-ジヒドロキシ-11, 15-ビス (2-テトラヒドロピラニルオキシ)-16-(3-メトキシメチルフェニル)-1, 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ノナルプロスト-1-13-エン

10



アルゴン雰囲気下、リチウムアルミニウムヘイドライド (7.68g) を氷浴で冷却し、無水THF (500ml) を加えた。ここに、2℃で、(1S, 5R, 6R, 7R) -3-オキソ-6-(4-(3-メトキシメチルフェニル)-3S-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-1-アテニル)-7-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-2-オキサピシクロ [3. 3. 0] オクタジ (126.7g; 参考例 2.5 で製造した。) の無水THF (500ml) 溶液を1時間半かけて滴下し、10分間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル (750ml) および飽和硫酸ナトリウム水溶液 (70ml) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮し、標題化合物 (133.8g) を得た。

20

TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル: 酢酸=50: 1) ;

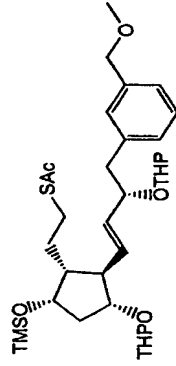
NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.30-7.06 (m, 4H), 5.64-5.24 (m, 2H), 4.77-4.53 (m,



2H), 4.41 (s, 2H), 4.46-3.28 (m, 9H), 3.39 (s, 3H), 3.09-2.68 (m, 2H), 2.50-1.94 (m, 4H), 1.91-1.17 (m, 12H).

#### 参考例 2.7

- 5 (9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-6-アセチルチオ-9-トリメチルシリルオキシ-11, 15-ビス(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-16-(3-メトキシメチルフェニル)-1, 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ノナノルプロスト-13-エン



- 10 アルゴン雰囲気下、(9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-6, 9-ジヒドロキシ-11, 15-ビス(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-16-(3-メトキシメチルフェニル)-1, 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ノナノルプロスト-13-エン(51.4g; 参考例2.6で製造した。)の無水THF(600ml)溶液を-25℃に冷却し、ここにジイソプロピルエチルアミン(35.5ml)を加えた。-20℃でメシルクロライド(11.8ml)を2分かけて加え、-10℃で30分撹拌した。

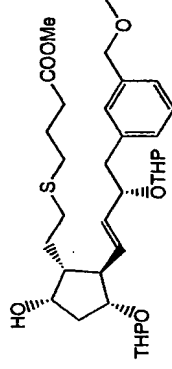
原料の消失を確認し、-10℃でさらにジイソプロピルエチルアミン(35.5ml)を加え、さらにトリメチルシリルクロライド(15.5ml)を8分かけて滴下し、同温度で1時間撹拌した。

- 20 反応終了後、同温度で炭酸カリウム(84.6g)を加え、ついで、チオ酢酸カリウム(34.9g)の無水DMF(1200ml)溶液を1時間かけて滴下し、室温で18時間撹拌した。水(2000ml)を加えた後、ヘキサノール-酢酸エチル(1:

- 1) の混合溶媒で抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、揮発化合物(63.5g)を得た。  
TLC: Rf 0.57, 0.53 (ヘキサノール: 酢酸エチル=2:1)。

#### 5 参考例 2.8

- (9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-ヒドロキシ-11, 15-ビス(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸メチルエステル



- 10 アルゴン雰囲気下、無水THF(200ml)にカリウムt-ブトキシイド(27.5g)を加え、これに無水メタノール(200ml)を6分かけて加え、10分撹拌した。この反応溶液に、(9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-6-アセチルチオ-9-トリメチルシリルオキシ-11, 15-ビス(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-16-(3-メトキシメチルフェニル)-1, 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ノナノルプロスト-13-エン(63.5g; 参考例2.7で製造した。)と4-イオドブタン酸メチルエステル(55.8g; 参考例1.7で製造した。)の無水THF(400ml)溶液を25分かけて滴下し、30分間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(1000ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサノール-酢酸エチル)で精製し、揮発性

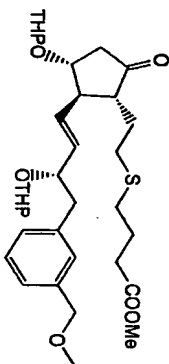
化合物 (51.3 g) を得た

TLC : Rf 0.39 (ヘキサノン : 酢酸エチル=1 : 2) ;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.31-7.07 (m, 4H), 5.65-5.29 (m, 2H), 4.75-4.59 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.31-3.19 (m, 7H), 3.67 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.00-2.70 (m, 2H), 2.65-2.03 (m, 10H), 2.01-1.28 (m, 16H).

#### 参考例 2.9

(11α, 15α, 13E) -9-オキソ-11, 15-ビス (2-テトラヒドロニルオキシ) -16- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラニル-5-チアアロスト-13-エン酸・メチルエステル



フルゾン置換下、(9α, 11α, 15α, 13E) -9-ヒドロキシ-11, 15-ビス (2-テトラヒドロニルオキシ) -16- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラニル-5-チアアロスト-13-エン酸・メチルエステル (120.0 g ; 参考例 2.8 で製造した。) の無水DMSO溶液 (500 ml) に、トリエチルアミン (161 ml) を加えた。氷浴下、三酸化硫黄-ピリジン錯体 (92.0 g) の無水DMSO (300 ml) 溶液を10分かけて加え、室温で1時間攪拌した。反応液に、さらにトリエチルアミン (161 ml) および三酸化硫黄-ピリジン錯体 (92.0 g) を加え攪拌した。

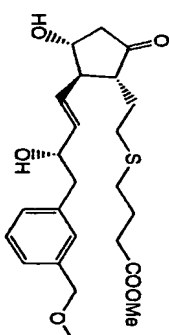
反応混合物を、冷やしたヘキサノン-酢酸エチル-水 (500 ml-500

ml-2000 ml) の混合物に注ぎ入れた後、ヘキサノン-酢酸エチル (1 : 1) で抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をトルエンと共沸することにより、標題化合物 (121.8 g) を得た。

TLC : Rf 0.47 (ヘキサノン : 酢酸エチル=1 : 1) .

#### 実施例 4

(11α, 15α, 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラニル-5-チアアロスト-13-エン酸・メチルエステル



(9α, 11α, 15α, 13E) -9-ヒドロキシ-11, 15-ビス (2-テトラヒドロニルオキシ) -16- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラニル-5-チアアロスト-13-エン酸・メチルエステル (121.8 g ; 参考例 2.9 で製造した。) の酢酸-THF-水 (480 ml-80 ml-240 ml) の混合溶液を70°Cで15時間攪拌した。反応混合物を氷浴で冷やし、水 (1000 ml) に注いだ。

これを酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサノン-酢酸エチル-メタノール) で精製し、標題化合物 (32.7 g) を得た。

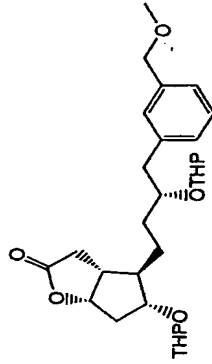
TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : 酢酸=50 : 1) ;

NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 15, 6.5 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J = 15, 9.0, 1.0 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.88 (dd, J = 14, 5.5 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 14, 7.3 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 19, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.49 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 19, 10 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 3H), 1.72-1.63 (m, 1H) ;

旋光度:  $[\alpha]_D^{25}$  -40.3 (=0.625, CHCl<sub>3</sub>) .

#### 10 参考例 3.0

(1S, 5R, 6R, 7R) - 3-オキソ-6-(4-(3-メトキシメチルフェニル) - 3S-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) - 1-ブチル)-7-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) - 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン



15

アルゴン雰囲気下、(1S, 5R, 6R, 7R) - 3-オキソ-6-(4-(3-メトキシメチルフェニル) - 3S-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) - 1-ブタニル) - 7-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) - 2-オキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン (100 mg ; 参考例 2.5 で製造した。) のメタノール (2.0 ml) 溶液にパラジウム-カーボン (10 mg ; 10%) を加え、系内を氷素置換し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液をセラ

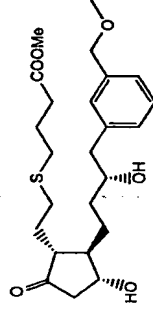
イトを用いてろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2/1-1/1) で精製し、標題化合物 (74 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.30 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 7.35-7.08 (m, 4H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.70-4.59 and 4.39-4.15 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.09-3.75 (m, 3H), 3.60-3.29 (m, 6H), 3.02-2.12 (m, 6H), 2.09-1.40 (m, 18H).

#### 実施例 5

(11α, 15α) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスタン酸・メチルエステル



参考例 3.0 で製造した化合物を用いて、参考例 2.6 から 2.9 および実施例 4 と同様の操作により、標題化合物を得た。

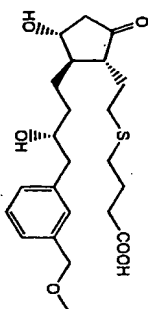
TLC: R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル) ;

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.16 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.76-2.51 (m, 6H), 2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.05-1.60 (m, 12H).

#### 20 実施例 6

(11α, 15α) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-

チアフロスタン酸



実施例 5 で製造した化合物を用いて、実施例 3 と同様の操作により、標題化合物を得た。

- 5 T L C : R f 0.25 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;  
 N M R (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-7.12 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.17-4.08 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.78-2.20 (m, 10H), 2.15-1.60 (m, 12H).

10 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に0.5mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

- ・ (11α, 15α, 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-  
 16-(3-メトキシ-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テト  
 ラノル-5-チアフロスト-13-エン酸・メチルエステル・α-シクロデ  
 キストリン ..... 250mg (含有量50mg)  
 ・カルボキシメチルセルロース カルシウム ..... 200mg  
 ・ステアリン酸マグネシウム ..... 100mg  
 ・微結晶セルロース ..... 9.2g

20

製剤例 2

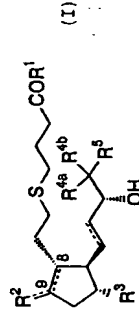
以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により減縮し、1

ml グリニアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1バイアル中0.2mgの活性成分を含有するバイアル100本を得た。

- ・ (11α, 15α, 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-  
 16-(3-メトキシ-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テト  
 ラノル-5-チアフロスト-13-エン酸・メチルエステル・α-シクロデ  
 キストリン ..... 100mg (含有量20mg)  
 ・マニトール ..... 5g  
 ・蒸留水 ..... 100ml

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



5 (式中、R¹は、ヒドロキシ、C1～6アルキルオキシ、またはNR⁶R⁷基(基中、R⁶およびR⁷は独立して、水素またはC1～4アルキルを表わす。)を表わし、

R²は、オキシ、ハロゲンまたはO-COR³基(基中、R³は、C1～4アルキル、フェニルまたはフェニル(C1～4アルキル)を表わす。)を表わし、

10 R³は、水素またはヒドロキシを表わし、

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素またはC1～4アルキルを表わし、

R⁶は、以下の基で置換されているフェニル基を表わす：

i) 1～3個の

15 C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキル、

C2～4アルケニルオキシ-C1～4アルキル、

C2～4アルキルオキシ-C1～4アルキル、

C3～7シクロアルキルオキシ-C1～4アルキル、

C3～7シクロアルキル(C1～4アルキルオキシ)-C1～4アルキル、

20 フェニルオキシ-C1～4アルキル、

フェニル-C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキル、

C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキル、

C2～4アルケニルオキシ-C1～4アルキル、

C2～4アルキルオキシ-C1～4アルキル、

C3～7シクロアルキルオキシ-C1～4アルキル、

C3～7シクロアルキル(C1～4アルキルオキシ)-C1～4アルキル、

フェニルオキシ-C1～4アルキル、または

5 フェニル-C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキル、

ii) C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびC1～4アルキル、

C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびC1～4アルキルオキ

シ、

C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびヒドロキシ、

10 C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびハロゲン、

C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびC1～4アルキル、

C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびC1～4アルキルオキシ、

C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびヒドロキシ、または

C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキルおよびハロゲン、

15 iii) ハロアルキル、またはヒドロキシ-C1～4アルキル、または、

iv) C1～4アルキルおよびヒドロキシ；

は、単結合または二重結合を表わす。

ただし、R²がO-COR⁸基である場合、8-9位は二重結合を表わす。)で示される5-チア-ω-置換フェニル-プロスタグランジンE誘導体、そ

20 の非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物。

2. R¹が水酸基である請求の範囲1記載の化合物。

3. R¹がC1～6のアルコキシである請求の範囲1記載の化合物。

25

4. R¹がNR⁶R⁷基(基中、全ての記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表

わす。)である請求の範囲 1 記載の化合物。

5.  $R^2$ がオキソである請求の範囲 1 記載の化合物。

5 6.  $R^2$ がハロゲンである請求の範囲 1 記載の化合物。

7.  $R^2$ が  $O-COR^8$  基 (基中、 $R^8$ は請求の範囲 1 記載と同じ意味を表わす。)である請求の範囲 1 記載の化合物。

10 8.  $R^5$ が、i) 1~3個の

C1~4アルキルオキシ-C1~4アルキル、

C2~4アルケニルオキシ-C1~4アルキル、

C2~4アルキニルオキシ-C1~4アルキル、

C3~7シクロアルキルオキシ-C1~4アルキル、

15 C3~7シクロアルキル (C1~4アルキルオキシ)-C1~4アルキル、

フェニルオキシ-C1~4アルキル、

フェニル-C1~4アルキルオキシ-C1~4アルキル、

C1~4アルキルチオ-C1~4アルキル、

C2~4アルケニルチオ-C1~4アルキル、

20 C2~4アルキニルチオ-C1~4アルキル、

C3~7シクロアルキルチオ-C1~4アルキル、

C3~7シクロアルキル (C1~4アルキルチオ)-C1~4アルキル、

フェニルチオ-C1~4アルキル、または

フェニル-C1~4アルキルチオ-C1~4アルキル

25 で置換されているフェニル基である請求の範囲 1 記載の化合物。

9.  $R^5$ が、ii) C1~4アルキルオキシ-C1~4アルキルおよびC1~4アルキル、

C1~4アルキルオキシ-C1~4アルキルおよびC1~4アルキルオキシ、

5 C1~4アルキルオキシ-C1~4アルキルおよびヒドロキシ、

C1~4アルキルオキシ-C1~4アルキルおよびハロゲン、

C1~4アルキルチオ-C1~4アルキルおよびC1~4アルキル、

C1~4アルキルチオ-C1~4アルキルおよびC1~4アルキルオキシ、

C1~4アルキルチオ-C1~4アルキルおよびヒドロキシ、または

10 C1~4アルキルチオ-C1~4アルキルおよびハロゲン

で置換されているフェニル基である請求の範囲 1 記載の化合物。

10.  $R^5$ が、iii) ハロアルキルまたはヒドロキシ-C1~4アルキルで置換されているフェニル基である請求の範囲 1 記載の化合物。

11.  $R^5$ が、iv) C1~4アルキルおよびヒドロキシで置換されているフェニル基である請求の範囲 1 記載の化合物。

12. 化合物が、

20 (i) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラフル-5-チアフロスト-13-エン酸、

(2) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラフル-5-チアフロスト-13-エン酸、

25 (3) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキ

シ-16-(3-n-プロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19;  
20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸、

(4) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16  
-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール  
5 5-チアプロスタン酸、

(5) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
シ-16-メチル-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18,  
19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸、または

(6) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-  
10 メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ  
アプロスト-13-エン酸

である請求の範囲1, 2, 5または8記載の化合物。

### 13. 化合物が、

15 (1) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
シ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル、

(2) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
シ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
20 トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・エチルエステル、

(3) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
シ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・n-プロピルエステル

(4) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
25 シ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・i-プロピルエステル、

(5) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
シ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・n-ブチルエステル、

(6) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
5 シ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル、

(7) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
シ-16-(3-n-プロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19,  
20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル、

(8) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
シ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・t-ブチルエステル、

(9) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16  
-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール  
15 -5-チアプロスタン酸・メチルエステル

(10) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
シ-16-メチル-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18,  
19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステ  
ル、または

20 (11) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-  
メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ  
アプロスト-13-エン酸・メチルエステル  
である請求の範囲1, 3, 5または8記載の化合物。

25 14. 化合物が、

(9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキシ

- シ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-チ  
トラノール-5-チアフロスト-13-エン酸、または  
(9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-フルオロ-11, 15-ジヒドロ  
キシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-  
5 テトラノール-5-チアフロスト-13-エン酸  
である請求の範囲1、2、6または8記載の化合物、

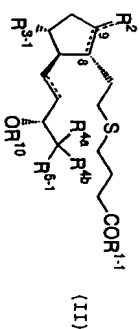
15. 化合物が、  
(9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキ  
シ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-チ  
10 トラノール-5-チアフロスト-13-エン酸・メチルエステル、または  
(9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-フルオロ-11, 15-ジヒドロ  
キシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-  
テトラノール-5-チアフロスト-13-エン酸・メチルエステル  
15 である請求の範囲1、3、6または8記載の化合物、

16. 化合物が、  
(11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-  
20 テトラノール-5-チアフロスト-13-エン酸、または  
(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-  
テトラノール-5-チアフロスト-13-エン酸  
25 である請求の範囲1、2、5または11記載の化合物、

17. 化合物が、

- (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-  
テトラノール-5-チアフロスト-13-エン酸・メチルエステル、または  
(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
5 6-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-チ  
トラノール-5-チアフロスト-13-エン酸・メチルエステル  
である請求項1、3、5または11記載の化合物、

# 18. 一般式 (II)



(式中、R<sup>1-11</sup>はC1~6アルキルオキシを表わし、

R<sup>2-11</sup>は水素原子、または酸性条件下で脱離する保護基で保護された水酸基を  
表わし、

R<sup>10</sup>は酸性条件下で脱離する水酸基の保護基を表わし、

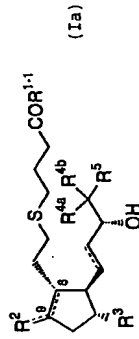
- 15 R<sup>5-11</sup>は請求の範囲1記載のR<sup>5</sup>と同じ意味を表わすが、R<sup>5-11</sup>によって表わ  
される基中の水酸基は、酸性条件下で脱離する保護基で保護されているもの  
とし、

その他の記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす、)

で示される化合物を酸性条件下、脱保護反応に付すことを特徴とする一般式

- 20 (I a)

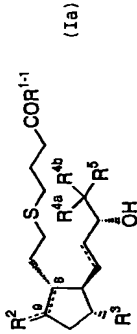




(式中、 $R^3$ および $R^3$ は請求の範囲 1 の記載と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物の製造方法。

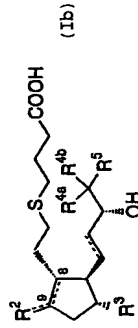
5

19. 一般式 (I a)



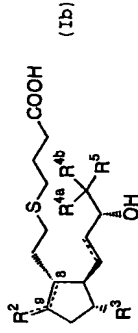
(式中、すべての記号は請求の範囲 1 または 18 記載と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物を、酵素を用いた加水分解反応に付すか、またはアルカリ性条件下での加水分解反応に付すことを特徴とする一般式 (I b)

10

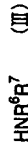


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物の製造方法。

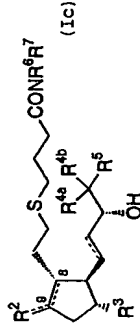
15 20. 一般式 (I b)



(式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物と、一般式 (III)



5 (式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物をアミド化反応に付すことを特徴とする一般式 (I c)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物の製造方法。

10

21. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される 5-チア-ω-置換フエニル-β-D-グルコピランジド誘導体、その非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する薬剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						International application No. PCT/J999/03798	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. <sup>6</sup> C07C405/00, A61K13/557, A61K47/40							
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC							
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl. <sup>6</sup> C07C405/00, A61K13/557, A61K47/40							
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched							
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT							
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.					
A	JP, 7-233144, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 5 September, 1995 (05. 09. 95) & WO, 95/18101, A1 & EP, 737676, A1	1-21					
A	JP, 3-223244, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 2 October, 1991 (02. 10. 91) & EP, 386901, A1 & US, 5164412, A	1-21					
A	JP, 63-79870, A (Tajjin Ltd.), 9 April, 1988 (09. 04. 88) (Family: none)	1-21					
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.							
* Special categories of cited documents: "A" Documents which are prior art documents of the art which is not considered to be of particular relevance "E" Earlier document (not published on or after the international filing date) "F" Document which may throw doubts as to priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (to specify) "G" Document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other process "H" Document published prior to the international filing date but has been previously claimed	"Y" Inter document published after the international filing date or priority date of the invention but not taken into account in the examination of the claims or otherwise relevant to the invention "X" Document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken into account "Z" Document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, each combination being taken into account in the examination of the claims or otherwise relevant to the invention "S" Document member of the same patent family	Inter document published after the international filing date or priority date of the invention but not taken into account in the examination of the claims or otherwise relevant to the invention Document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken into account Document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, each combination being taken into account in the examination of the claims or otherwise relevant to the invention Document member of the same patent family					
Date of the partial completion of the international search 13 October, 1999 (13. 10. 99)		Date of mailing of the international search report 26 October, 1999 (26. 10. 99)					
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer					
		Telephone No.					
		Inventor's Name					

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)